

Natriureticus peptidek mérése szívelégtelen betegekben: a helyes laboratóriumi és klinikai gyakorlat

Kovács L. Gábor dr.^{1, 2} ■ Nyolczas Noémi dr.⁴ ■ Habon Tamás dr.³
Sepp Róbert dr.⁵ ■ Piroth Zsolt dr.⁶ ■ Hajas Ágota dr.⁷ ■ Boncz Imre dr.⁸
Tomcsányi János dr.⁹ ■ Kappelmayer János dr.¹⁰ ■ Merkely Béla dr.⁷

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ,

¹Laboratóriumi Medicina Intézet, ²Szentágotthai János Kutatóintézet, ³I. Belgyógyászati Klinika, Pécs

⁴Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Kardiológiai Osztály, Budapest

⁵Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,

II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged

⁶Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Felnőtt Kardiológiai Osztály, Budapest

⁷Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

⁸Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Egészségbiztosítási Intézet, Pécs

⁹Budai Irgalmasrendi Kórház, Kardiológiai Osztály, Budapest

¹⁰Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,

Klinikai Központ Laboratóriumi Medicina Intézete, Debrecen

A szíveredetű natriureticus peptidek (B típusú natriureticus peptid, pre-prohormon B típusú natriureticus peptid) fontos szerepet játszanak a cardiovascularis homeostasisban, többek között vasodilatációs, natriureticus, diuretikus és antiproliferatív hatásai által. A natriureticus peptidek szakszerű mérésével dyspnoe esetén eldönthető, hogy respirációs vagy cardialis eredetű, lehetséges a szívelégtelenség korai diagnózisa, a szívbetegség súlyosságának elbírálása (prognózis) és a kezelés hatékonyságának monitorozása. Sok országban mérése nagyon elterjedt akár a szakvizsgálat első lépcsőjeként a szív érintettségének eldöntésére. Eddigi elméleti és klinikai vizsgálatok nemcsak megerősítették, hogy a natriureticus peptideknek helye van a mindennapi betegellátásban, hanem napjainkra nemzetközi ajánlások is rendelkezésre állnak ezen biomarkerek gyakorlati alkalmazásáról. A szerzők a dolgozatban áttekintik a natriureticus peptidek hazai mérésének problémakörét, beleértve a laboratóriumi, kardiológiai és egészség-gazdaságtani vonatkozásokat. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(31), 1235–1245.

Kulcsszavak: BNP, NT-proBNP, szívelégtelenség, nehézlégzés, diagnózis

Measurement of natriuretic peptides in heart failure: the good laboratory and clinical practice

Cardiac natriuretic peptides (BNP, NT-proBNP) play a pivotal role in cardiovascular homeostasis, mainly due to their roles in vasodilatation, natriuresis, diuresis and due to their antiproliferative properties. Proper measurement of the natriuretic peptide levels may help differentiate between respiratory and cardiac forms of dyspnea, diagnose early forms of heart failure, evaluate severity of heart failure (prognosis) and monitor the efficacy of therapy. In many countries natriuretic peptide levels are being used as one of the earliest diagnostics tools to evaluate the involvement of the heart. Current theoretical and clinical data confirm the importance of natriuretic peptides in routine health-care. These roles are clearly described in international recommendations and guidelines. In the current review the authors discuss the problems of the measurement of natriuretic peptides in Hungary, including several aspects related to laboratory medicine, cardiology and health economy.

Keywords: BNP, NT-proBNP, heart failure, dyspnea, diagnosis

Kovács, L. G., Nyolczas, N., Habon, T., Sepp, R., Piroth, Zs., Hajas, Á., Boncz, I., Tomcsányi, J., Kappelmayer, J., Merkely, B. [Measurement of natriuretic peptides in heart failure: the good laboratory and clinical practice]. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(31), 1235–1245.

(Beérkezett: 2015. május 23.; elfogadva: 2015. június 18.)

Rövidítések

ACE = angiotenzinkonvertáló enzim; ADHERE = (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) Akut Szívelégtelenség Nemzeti Nyilvántartó; ANP = atrialis natriureticus peptid; ARNI = angiotenzinreceptor-blokkoló – neprilysin inhibitor; BNP = B típusú (agyi) natriureticus peptid; CORONA = (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) Kontrollált roszuvasztatin multinacionális tanulmány szívelégtelenség esetén; CV = cardiovascularis; EDTA = etilén-diamin-tetraecetsav; GFR = glomerulus filtrációs ráta; ICON = (International Collaborative for NT-proBNP) Nemzetközi Kollaboráció az NT-proBNP-ért; MR-pro-ANP = (mid-regional pro-atrial natriuretic peptide) középrégiós proatriális natriureticus peptid; NPR = natriureticus peptid receptor; NT-proBNP = N-terminális prohormon B típusú (agyi) natriureticus peptid; POCT = (Point-of-care testing) Betegágy melletti laboratóriumi diagnosztika; PRIDE = (ProBNP Investigation of Dyspnoe in the Emergency Department) Dyspnoe vizsgálata proBNP segítségével a sürgősségi osztályon; pre-proBNP = pre-prohormon B típusú (agyi) natriureticus peptid; QALY = (quality-adjusted life year) minőséggel korrigált életév; REDHOT = (Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial) Sürgősségi osztály járóbeteg-szívelégtelenség vizsgálata; SZE = szívelégtelenség; TIME-CHF = (Trial of Intensified Versus Standard Medical Therapy in Elderly Patients with Congestive Heart Failure) Intenzív és standard orvosi terápia összehasonlítása a pangásos szívelégtelenségben szenvedő idős betegeknél

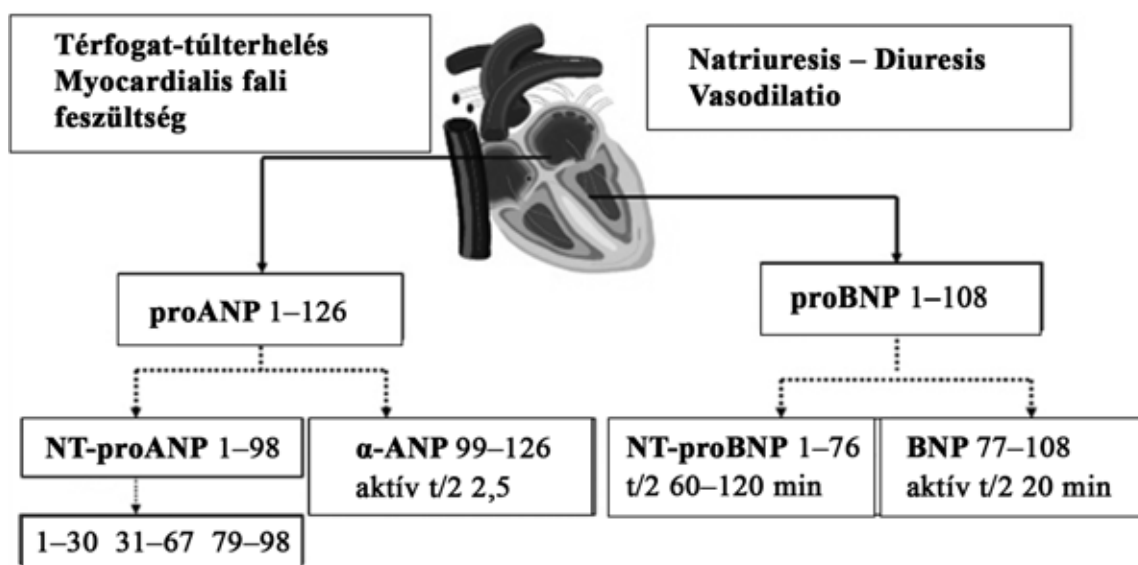
A cardialis biomarkerek az akut kardiológiai kórképek diagnózisának és kezelésének szerves részét képezik. A natriureticus peptidek legnagyobb jelentősége, hogy klinikai bizonytalanság esetén segítenek a szívelégtelenség diagnózisának felállításában a sürgősségi betegellátás során. A szívelégtelenség alapvetően klinikai diagnózis, amely a beteg panaszain, a kórtörténeten, a fizikális vizsgálaton és a mellkasi röntgenfelvétel eredményein alapul.

Ugyanakkor szívelégtelenség esetén a gyakori társbetegségek miatt a klinikai tünetek és az egyéb vizsgálatok önmagukban nem mindig elegendőek, vagy nem kellően gyorsak és egyszerűek a kórkép diagnosztizálásában. Ebben a helyzetben rendkívül hasznos olyan biomarker létezése, amely pontosan be tudja azonosítani a szívelégtelenséget, mint a beteg tüneteinek okát. A natriureticus peptidek (BNP és NT-proBNP) ilyen markerként szolgálnak.

A natriureticus peptidek kórélettana és biokémiája

A szív endokrin természetére először az atrialis natriureticus peptidek (ANP) leírása, majd később a B típusú (agyi) natriureticus peptid (BNP) felfedezése irányította a figyelmet [1, 2]. A BNP-nek az ANP-hez hasonló biológiai hatásai vannak. Míg az ANP többnyire granulomokban tárolódik és így felszabadulásra kész, addig a BNP csak korlátozott mennyiségben tárolódik. A BNP sokkal inkább de novo szintézist igényel, de a BNP gén gyorsan válaszol. A BNP-t és ANP-t a legnagyobb koncentrációban a pitvar tartalmazza, de a BNP esetében ez eltolódik a kamrák felé, különösen szívelégtelenség kialakulása során. A natriureticus peptidek elősegítik a natriuresist, a diuresist, az értágulatot (1. ábra), hatásuk ellentétes a renin-angiotenzin-aldoszteron kaszkád, valamint a szimpatikus idegrendszer elemeivel. A központi idegrendszerben ezen peptidek neurotranszmitterként viselkednek és csökkentik a szimpatikus tónust, az arginin-vazopresszin és a kortikotropin kiválasztását, gátolják a só utáni vágyat és a vízfogyasztást.

A natriureticus peptid receptorok (NPR) közül a guanilat-ciklázhhoz kapcsolt NPR-A és NPR-B receptorok a felelősek a legtöbb biológiai hatásért. Az NPR-C a klírensért és a sejtproliferáció lehetséges szabályozásáért



1. ábra | A natriureticus peptidek keletkezése

felelős. A BNP az NPR-A-hoz kötődve fejti ki hatását. A másodlagos messenger a ciklikus guanozin-monofoszfát. Ezen keresztül szabályozza az ionszaturációt, proteinkinázokat és a foszfodiészterázokat.

A natriureticus peptidek segítenek a szívnek megbirkózni a nyomás- és/vagy térfogat-túlterheléssel. A nyomás- és/vagy térfogat-túlterheléssel kapcsolatos folyamatokra válaszul a kamrai szívműködés újra expresszálódik egyes magzati géneket, mint például az ANP és BNP gént. A BNP biológiailag aktív molekula, ami natriuresist, értágulatot, vizeletkiválasztást okoz, javítja a myocardialis relaxációt. Ezenkívül ezek a peptidek ellensúlyozzák a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer működését. A BNP-vel ellentétben az NT-proBNP biológiailag inaktív. Akut dekompenzáció során gyakran késés figyelhető meg a natriureticus peptidek megjelenése és a klinikai állapotromlás fellépése között.

A BNP 32 aminosavból álló fehérjemolekula, amely proBNP néven ismert előanyagból generálódik a kamrai izomzatban. A térfogat- vagy nyomástúlterhelést követően a kamrai izomzat kiválasztja a pre-proBNP-t, amely 108 aminosav hosszúságú proBNP-vé hasad, amely továbbhasad biológiailag aktív BNP-vé (32 aminosav) és NT-proBNP-vé. A BNP biológiai felezési ideje 13–20 perc, míg az NT-proBNP felezése 25–70 perc között van. A BNP klirensz receptorokon keresztül ürül (NPR-C), illetve kisebb mennyiségben endopeptidázok bontják. Az NT-proBNP passzívan ürül a nagy véráramlású szerveken keresztül (például: vese, máj, izmok). Egészséges emberekben a teljes test NT-proBNP klirenszének 55–65%-a a veséken, 20–25%-a a májon, 10–15%-a mozgásszervi szöveteken és 5–10%-a egyéb szerveken keresztül történik.

Szívelégtelenségben és különféle kórállapotok következtében létrejövő nyomás- és/vagy voluméntúlterhelés hatására a szívműködésben a natriureticus peptidek génexpressziója fokozódik. A szekréció legfőbb stimulusa a végdiasztolés falfeszülés. A natriureticus peptidek fiziológiásan elsősorban a pitvarokban szintetizálódnak, szívelégtelenségben azonban legnagyobb hányaduk a bal kamra szívműködésében képződik [3, 4, 5].

A natriureticus peptidek szerepe a szívelégtelenség diagnosztikájában

A BNP és az NT-proBNP a szívelégtelenség kvantitatív biomarkerének tekinthető. A kórosnak tekinthető szérumszintet az adott klinikai szituáció határozza meg, függ a szívelégtelenség fennállásának idejétől (akut vagy krónikus) és típusától (szisztolés vagy diasztolés). Mivel szérumszintjük számos egyéb tényező is befolyásolja, nem lehet egyetlen normálértéket megadni. Egészséges populációban végzett vizsgálatok alapján az életkor jelentősen hat a szérumszintre. Az életkor előrehaladtával párhuzamosan a natriureticus peptidek szintje emelkedik. Beszűkült vesefunkció esetén szintén magasabb értékek mérhetők szívelégtelenség fennállása nélkül is.

1. táblázat | Emelkedett natriureticuspeptid-szinttel járó kórképek

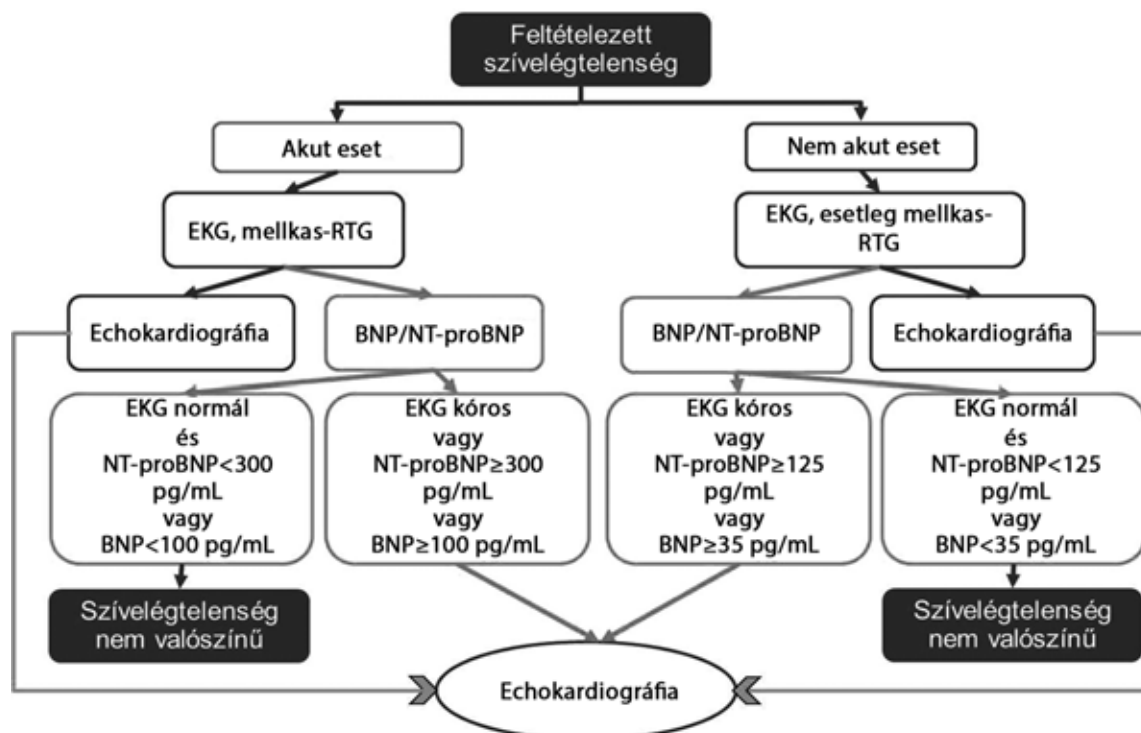
- Akut és krónikus szisztolés/diasztolés szívelégtelenség
- Szívműködési betegség (hypertrophias cardiomyopathia, tárolási betegségek, myocarditis)
- Aritmia (pitvarfibrilláció és pitvari flutter)
- Vitiumok (aorta vagy mitralis stenosis vagy regurgitatio)
- Akut coronariaszindróma
- Veseelégtelenség (akut vagy krónikus)
- Tüdőbetegség (tüdőembolia, súlyos pulm. hypertonia, súlyos pneumonia)
- Anaemia
- Kritikus állapot – szepszis, ARDS, égési sérülések
- Előrehaladott májcirrhosis ascitissal
- Endokrin betegségek (hyperaldosteronismus, Cushing-kór, hyperthyreosis)
- Súlyos neurológiai betegség (SAV, stroke, trauma)

Ugyanakkor obes betegekben a koncentrációjuk alacsonyabb. Általánosságban a fiatal, egészséges populáció 90%-ának a BNP szintje 25 pg/mL és az NT-proBNP szintje 70 pg/mL alatti [2, 6, 7, 8].

Az emelkedett szérumszint helyes értelmezéséhez fontos tudni, hogy a natriureticus peptidek nem specifikusak szívelégtelenségre, koncentrációjuk számos egyéb kórképben megnőhet (1. táblázat). Ilyen esetekben is érdemes az eredményt figyelembe venni, ugyanis a magas natriureticus peptidszint rendszerint kedvezőtlen kimenetelt jelez [9, 10].

Evidenciák alapján a natriureticus peptidek a nagyon magas negatív prediktív értéküknek és magas szenzitivitásuknak köszönhetően igen megbízhatóan alkalmazhatók szívelégtelenség kizárására. A BNP/NT-proBNP mérése sokat segíthet nem egyértelmű klinikum, bizonytalan diagnózis esetén. A BNP/NT-proBNP meghatározásából azok a betegek nyernek a legtöbbet, akiknél a szívelégtelenség fennállásának valószínűsége a klinikai megítélés alapján közepes fokú. Ilyen esetekben ugyanis a diagnózis felállítása sokszor hosszú időt vesz igénybe, ami miatt a terápia indítása is késik.

Az Európai Kardiológus Társaság (ESC) 2012-ben publikált „Az akut és krónikus szívelégtelenség diagnosztikájára és kezelésére vonatkozó irányelvek” [11] szívelégtelenség gyanúja esetén alkalmazható diagnosztikus algoritmusát az 2. ábra foglalja össze. A natriureticus peptidek mérése javasolható a szívelégtelenség kizárására dyspnoés betegek esetén (IIa C szintű evidencia) [12]. Bizonytalan diagnózis esetén, ha a BNP/NT-proBNP szint alacsony és nincs egyéb eltérés (kóros EKG), szívelégtelenség fennállása valószínűtlen, ez irányú további vizsgálatok végzése nem szükséges, a panaszok hátterében egyéb okok keresendők. A kizárási küszöbérték akut szívelégtelenség esetén 300 pg/mL-es NT-proBNP értéket vagy 100 pg/mL-es BNP-értéket jelent, míg krónikus szívelégtelenség 125 pg/mL-es NT-proBNP vagy



2. ábra | Diagnosztikus algoritmus szívégtelenség gyanúja esetén, elsőként szívultrahangot, vagy elsőként biomarkermérést alkalmazva

35 pg/mL-es BNP-érték esetén zárható ki biztonsággal. A biomarkerek szenzitivitása és specifitása krónikus szívégtelenség esetén kisebb, mint akut dekompenzációban. Szívégtelenség alapos gyanúja korai szívultrahang végzése javasolható. Emelkedett BNP/NT-proBNP érték, illetve kóros EKG esetén további képalkotó vizsgálat (echokardiográfia) szükséges.

Sürgősségi ellátásban végzett vizsgálatok metaanalízise alapján a BNP és NT-proBNP szenzitivitása 90%, specifitása 70% körüli [12]. A legnagyobb esetszámú, több mint 1500 akut dyspnoés beteg bevonásával végzett klinikai vizsgálatban („Breathing Not Properly” tanulmány) a BNP-mérés jelentősen javította az akut szívégtelenség diagnosztikai pontosságát. Összehasonlítva az anamnézis, fizikális vizsgálat, mellkasröntgen és laboratóriumi vizsgálatok eredményeivel a BNP-mérés bizonyult a legerősebb prediktornak a szívégtelenség diagnosztikájában. A 100 pg/mL BNP-küszöbérték szenzitivitása 90%, specifitása 76% az akut szívégtelenség diagnosztikájában. További elemzések alapján csökkent vesefunkció (GFR < 60 mL/min/1,73 m²) mellett 200–225 pg/mL BNP cut-off érték, míg jelentős obesitas (BMI > 35 kg/m²) esetén alacsonyabb, 55 pg/mL-s BNP-küszöbérték megbízhatóbbnak tekinthető [13, 14, 15, 16].

Az NT-proBNP klinikai alkalmazásához a PRIDE (ProBNP Investigation of Dyspnoe in the Emergency Department) vizsgálat nyújtott érdemi segítséget [17]. A PRIDE vizsgálatban 599, akut dyspnoe miatt sürgősséggel felvett beteget vizsgáltak. Az NT-proBNP szérumszint – a korábbi vizsgálatokhoz hasonlóan – jelen-

tősen magasabb volt az akut dekompenzált szívégtelen betegekben, mint az egyéb ok miatt dyspnoés betegekben (4435 vs. 131 pg/mL, $p < 0,001$), továbbá az NT-proBNP koncentráció egyenes arányt mutatott a szívégtelenség NYHA-stádium szerinti súlyosságával is. Multivariáns analízissel az NT-proBNP-t találták a legerősebb prediktornak az akut szívégtelenség diagnosztikájában, megbízhatóbb, mint a mellkasröntgen, fizikális vizsgálat vagy kórelőzmény, de a legjobb diagnosztikus eredményt az NT-proBNP és a rutin diagnosztikus modalitások együttes alkalmazásával érték el. A 300 pg/mL vagy ez alatti NT-proBNP érték kitűnően használható az akut szívégtelenség kizárására, negatív prediktív értéke 98%. Az NT-proBNP akut szívégtelenség kizárására pontosabb markernek tűnik, mint a BNP, aminek negatív prediktív értéke 89%.

Az egyre növekvő számú irodalmi adat alapján a BNP/NT-proBNP mérés nemcsak a szívégtelenség kizárásában, hanem a szívégtelenség diagnózisának valószínűsítésében is lényeges szerepet játszik. Akut szívégtelenségben a biomarkerek optimális használatához célszerű nem egy, hanem két küszöbérték megadása. A kizárási „cut-off” értéken túl meghatározásra került egy felső, úgynevezett „rule-in” küszöbérték, ami felett akut szívégtelenség valószínűsíthető [18]. 500 pg/mL feletti BNP-érték akut szívégtelenséget valószínűsít, aminek megerősítése szükséges szívultrahangvizsgálattal. 100–500 pg/mL közötti BNP-szint az úgynevezett „szürke zóna” tartomány, ekkor is további képalkotó vizsgálatok szükségesek a diagnózis felállításához [19]. Az NT-proBNP vonatkozásában az ICON (International Col-

laborative for NT-proBNP) vizsgálatban korábbi eredményekkel egyezően az életkort jelentősen befolyásoló tényezőnek találták [20]. Az NT-proBNP vonatkozásában az életkor alapján az akut szívelégtelenség diagnosztizálásához 3 felső referenciahatárt hoztak létre: 50 év alatt 450 pg/mL, 50–75 év között 900 pg/mL, míg 75 évnél idősebb populációban 1800 pg/mL feletti NT-proBNP szint esetén valószínű az akut szívelégtelenség fennállása, a diagnózis megerősítéséhez képalkotó vizsgálat szükséges. Az ICON vizsgálatban a korábbiakkal egyezően 300 pg/mL-nél állapították meg a kirázási határt [20].

Az életkorra illesztett referenciaértékek megadása kis- és nehezíti ugyan az NT-proBNP használatát, de a fiatalabb betegpopulációban növelhető a szenzitivitás, míg idős betegek körében specifikusabbá válik a biomarker, ezáltal a szenzitivitás 90%, a specificitás 84%. A referenciaértékek normál vagy enyhén beszűkült vesefunkcióra (GFR > 60 mL/min/1,73 m²) vonatkoznak. 60 alatti GFR esetén az 1200 pg/mL a leginkább megfelelő érték az akut szívelégtelenség igazolására.

Megjegyzendő, hogy a legtöbb klinikai vizsgálatból a súlyosan beszűkült vesefunkciójú betegeket kizárták, ezért 30 mL/min/1,73 m² alatti GFR esetén a BNP/NT-proBNP szint értékelése kevésbé megbízható. Ugyanígy obes betegekben is kisebb a biomarker diagnosztikai jelentősége.

A „szürke zóna” tartományba eső natriureticuspeptid-szintek esetén a körelőzmény, fizikális vizsgálat, képalkotó eljárások sokat segíthetnek a helyes diagnózis felállításában. Fontos hangsúlyozni, hogy a natriureticus peptidok alkalmazása nem önmagában, hanem más klinikai eredményekkel együtt értékelve nyújtja a legnagyobb segítséget a diagnosztikában. A „szürke zóna” jelenthet enyhe fokú szívelégtelenséget, diasztolés szívelégtelenséget, de számos más kardiológiai vagy nem kardiológiai kórállapot is állhat a háttérben.

Izolált diasztolés szívelégtelenségben is megbízhatóan alkalmazhatók a natriureticus peptidok, szérumszintjük összefüggést mutat a diasztolés diszfunkció súlyosságával. Diagnosztikai pontosságuk a szöveti Dopplerhez hasonló. Normális szérumszint diasztolés szívelégtelenség kizárására is biztonsággal használható a magas negatív prediktív értéknek köszönhetően.

A natriureticuspeptid-szintek prognosztikus célú meghatározása szívelégtelenségben

Számos tanulmány igazolta a natriureticus peptidok prognosztikus célú meghatározásának jelentőségét szívelégtelenségben. Vezető kardiológiai társaságok erős evidenciaszintek alapján, magas osztályú ajánlással ajánlják a natriureticuspeptid-szintek meghatározását prognosztikus céllal mind akut/hospitalizált, mind ambulanter követett szívelégtelen betegekben [11, 21, 22]. A vizs-

gált klinikai scenáriók mindegyikében (hospitalizált/akut vs. ambuláns szívelégtelenség, felvételt követő, illetve elbocsátás előtti peptidszintek) a natriureticus peptidok szintje vagy a szintek változása a későbbi mortalitás és szívelégtelenség miatti hospitalizáció kiemelkedően erős prediktora volt, amely a tradicionális rizikófaktorok és rizikóstratifikációs modelleken túl addicionális prognosztikus információt szolgáltatott.

Hospitalizált/akut szívelégtelenség

Számos, részben nagy esetszámú vizsgálat vagy regiszter adata bizonyította a natriureticuspeptid-szintek prognosztikus értékét akut dekompenzált szívelégtelenségben. Az International Collaborative of NT-proBNP (ICON) Study 1256, akut légszomj miatt felvételre kerülő beteget vizsgálva azt mutatta ki, hogy az emelkedett NT-proBNP szintű és szívelégtelenségben szenvedő betegek mortalitása a legmagasabb, míg a <300 pg/mL BNP-szintű és nem szívelégtelen betegek mortalitása a legalacsonyabb. A „szürke zóna” NT-pro-BNP szintekkel bíró betegek intermedier mortalitással bírtak, függetlenül végső diagnózisuktól [23].

Az Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) 48 629 betegét analizálva azt találták, hogy a medián érték feletti BNP-szint (és emelkedett troponinszint) szignifikánsan növelte a kórházon belüli halálozást (OR: 2,09; 95% CI: 1,87–2,34). A medián feletti BNP-szint és emelkedett troponinszint együttes mortalitást növelő rizikóhányadosa 5,1 volt (95% CI: 4,23–6,14) [24].

A Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT) vizsgálat 464 betegében az emelkedett BNP-szint a 90 napos eseményráta (mortalitás és SZE miatti hospitalizáció) szignifikáns prediktora volt [25].

Az NP-szintek több multimarker rizikóbecslési algoritmusban prediktálták mind a 30 napos, mind a 90 napos mortalitást [26, 27]. Sürgősségi ellátást követő 599 beteget vizsgálva a 986 pg/mL szint feletti NT-proBNP érték volt az egyéves mortalitás legerősebb multivariáns prediktora (HR: 2,88; 95% CI: 1,64–5,06) [28].

Ambulanter követett szívelégtelenség

Ambulanter követett szívelégtelen betegekben a natriureticuspeptid-szint hasonlóan erős prediktív értékkel bír. Egy 102, súlyos szívelégtelenségben szenvedő (NYHA III–IV.) beteget felölelő vizsgálatban a vizsgált 19 paraméter közül az optimalizált terápiát követően 3 hónappal meghatározott BNP-szint mutatkozott az egyik legerősebb mortalitási prediktornak [29].

A Val-HeFT vizsgálat 4284 betegének natriureticuspeptid-szintjeinek analízise azt mutatta, hogy az összhálózást és az első cardiovascularis eseményt (halál, resuscitált hirtelen szívhalál, SZE miatti hospitalizáció vagy legalább 4 óráig tartó inotrop, vagy vasodilatatoros terápia)

pia) tekintve mind a medián érték felett, mind a kvartilis BNP-szinteknek megfelelően szignifikánsan magasabb a mortalitás és a morbiditás. A legnagyobb százalékos BNP-szint-csökkenést mutató betegek a legalacsonyabb, a legnagyobb százalékos BNP-szint-emelkedést mutató betegek a legmagasabb mortalitási és morbiditási rizikóval bírtak [30].

A CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) vizsgálat 3664 betegében az NT-proBNP szint volt a legerősebb prediktor bármely végpontot illetően, de különösen prediktív volt szívelégtelenség miatt bekövetkezett mortalitásra (HR: 1,99; 95% CI: 1,71–2,30) és a hirtelen szívhalál bekövetkeztére (HR: 1,69; 95% CI: 1,52–1,88) [31].

Egy kisebb vizsgálatban 452, ambuláns követett szívelégtelen beteg esetében hasonlóképpen a BNP-szint bizonyult egyedüli multivariáns prediktornak a hirtelen szívhalál előrejelzése szempontjából [32].

A kórházi felvételi és elbocsátás előtti natriureticuspeptid-szintek prediktív értéke

A szívelégtelen betegek rizikóbecslésében betöltött általános szerepén túl a kórházi elbocsátás előtti natriureticuspeptid-szintek és a natriureticuspeptid-szintek felvétel és elbocsátás közötti változásai hasonlóképpen a mortalitás és rehospitalizáció prediktorai. Egy 182 fős, konsekutív módon hospitalizációra került betegcsoportban az NT-proBNP felvétel utáni és elbocsátás előtti változása a mortalitás és rehospitalizáció legerősebb prediktora volt (OR: 6,64; 95% CI: 3,60–12,23, >30% változás vs. <30% változás) [33]. Egy másik tanulmány 105 betegében az elbocsátás előtti BNP-szint volt az egyetlen szignifikáns multivariáns prediktor a mortalitás és rehospitalizáció előrejelzésére (HR: 1,14; 95% CI: 1,02–1,28). A mortalitás és rehospitalizáció rizikója lépcsőzetesen emelkedett az elbocsátás előtti BNP-tartományoknak megfelelően [34].

Az Italian Research Emergency Department (RED) vizsgálat 287 betegében az elbocsátáskori 300 pg/mL feletti vagy <46%-os csökkenést mutató BNP-szint 9,614-es rizikóhányadossal (95% CI: 4,51–20,47) volt prediktív a 180 napos adverz eseményekre (cardiovascularis mortalitás vagy szívelégtelenség miatti hospitalizáció) [35]. Az elbocsátás előtti natriureticuspeptid-szint a natriureticuspeptid-szint változásával együtt nemrég egy halálozást és rehospitalizációt előre jelző rizikó-score része lett [36].

Metaanalízis

Egy nemrégén publikált vizsgálat 19 olyan klinikai vizsgálat metaanalízisét közölte, ahol mind inklúziókori, mind az utánkövetés végi BNP/NT-proBNP szintek vagy a szintek változása elérhető volt, klinikai végpontokkal egyetemben. Nyolc vizsgálat BNP-, 11 NT-

proBNP szinteket vizsgált, 12 981 beteg 2277 hospitalizációjánál. A metaregressziós analízis szerint a BNP/NT-proBNP szintek változása szignifikáns összefüggést mutatott a progrediáló szívelégtelenség miatti hospitalizációval. A natriureticuspeptid-szintek változásának tercilisei lineárisan korreláltak a szívelégtelenség miatti hospitalizáció rizikójával [37].

Vezető kardiológustársaságok jelen ajánlásai a natriureticus peptidek szintjének prognosztikus célú meghatározására krónikus vagy akut szívelégtelenségben

2012. évi European Society of Cardiology ajánlás a szívelégtelenség diagnosztikájára és kezelésére

A natriureticus peptidek szintjének meghatározása (BNP, NT-proBNP vagy MR-proANP) megfontolandó a prognózis meghatározása céljából (II/a osztályú, C evidenciaszintű ajánlás).

2013. évi American College of Cardiology/American Heart Association ajánlása a szívelégtelenség diagnosztikájára és kezelésére

Ambuláns beteg: A BNP- vagy NT-proBNP szint meghatározása hasznos a prognózis vagy a betegség súlyosságának meghatározása céljából krónikus szívelégtelenségben (I. osztályú, A evidenciaszintű ajánlás). Hospitalizált/akut beteg: A BNP- vagy NT-proBNP szint meghatározása hasznos a prognózis vagy a betegség súlyosságának meghatározása céljából akut dekompenzált szívelégtelenségben (I. osztályú, A evidenciaszintű ajánlás).

2014. évi Canadian Cardiovascular Society ajánlása a szívelégtelenség diagnosztikájára és kezelésére

A BNP/NT-proBNP szintek meghatározása megfontolásra ajánlott a szívelégtelenség megalapozott diagnózisa esetén prognosztikus stratifikáció céljából (erős ajánlás, magas minőségű evidencia [Strong Recommendation; High-Quality Evidence]). A BNP- vagy NT-proBNP szintek meghatározása megfontolásra javasolt szívelégtelenség miatt hospitalizált betegekben elbocsátás előtt, ezen biomarkerek rehospitalizációt és mortalitást jelző prognosztikus értéke miatt (erős ajánlás, közepes minőségű evidencia [Strong Recommendation; Moderate-Quality Evidence]).

A natriureticus peptidek alkalmazási lehetőségei a krónikus szívelégtelenség terápiájának irányításában

A natriureticus peptidek szerepe a szívelégtelenség diagnosztikájában és a prognózis meghatározásában egyértelműen bizonyított. Ennek megfelelően a jelenleg aktuális, a szívelégtelenség diagnosztikáját és kezelését meghatározó európai irányelvben (ESC) [11] II/a osztályú ajánlásként, az amerikai kardiológustársaságok

(AACF/AHA) által publikált irányelvben [22] I. osztályú indikációként szerepel a BNP, illetve NT-proBNP alkalmazása a szívelégtelenség diagnosztikájában, illetve a prognózis megállapításában.

A natriureticus peptidek azon tulajdonsága, hogy a krónikus szívelégtelenség lefolyása során szintjük követi a szívelégtelenség súlyosságát és a prognózis változását – a beteg klinikai állapotának súlyosbodásával, a beteg prognózisának romlásával a biomarker értéke növekszik – lehetővé teszi a különböző terápiás modalitások effektivitásának objektív megítélését, illetve megfelelő célértékek megválasztásával lehetővé teszi a komplex kezelés BNP, illetve NT-proBNP segítségével történő irányítását [38].

A natriureticus peptidek szerepe a krónikus szívelégtelenség terápiajának irányításában

A krónikus szívelégtelenség meglehetősen összetett terápiajának bármely módszerrel történő irányítása, illetve e módszer hatásosságának lemerése nem egyszerű feladat, hiszen a vizsgálat során együttesen értékeljük a terápia adott módszerrel történő irányításának és magának az alkalmazott terápiajának a hatásosságát. Ha a terápia irányítására használt paraméter adott változására nem megfelelő terápiás döntést hozunk, a vizsgálat negatív eredményű lesz akkor is, ha maga a kezelés irányítására használt módszer önmagában jól alkalmazható lenne. Ezért valamennyi ilyen vizsgálatnál alapvető fontosságú az alkalmazott kezelés standardizálása, a homogén betegcsoportok vizsgálata, s a terápia irányítására használt paraméter megfelelő célértékeinek meghatározása.

Az elmúlt évtizedben számos, nagyon heterogén vizsgálat értékelte a natriureticus peptidek szerepét a krónikus szívelégtelenség kezelésének irányításában [39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48]. Bár a legtöbb vizsgálatban az értékelt biomarker alkalmas volt a betegek és a betegség súlyosságának követésére, a vizsgálatok egy részében ez nem járt együtt a morbiditás és a mortalitás csökkenésével. Az utólagos elemzések alapján a biomarker-irányított kezelés azokban a vizsgálatokban eredményezett mortalitás-, illetve morbiditáscsökkenést, ahol a terápia ellenére magas BNP-, illetve NT-proBNP értékek esetén a guideline-ok által előírt kezelést igyekeztek a korábbinál még nagyobb mértékben, még intenzívebben alkalmazni, a bal kamrai falfeszülés csökkenését eredményező farmakológiai hatással rendelkező gyógyszerek (diuretikumok, nitrátok stb.) dózisának újabb és újabb emelése helyett. A kedvező morbiditási és mortalitási hatások eléréséhez fontos volt a megfelelő célértékek megválasztása is. A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján a BNP esetén a 125 pg/mL, az NT-proBNP esetén az 1000 pg/mL lehet az az érték [49], ami felett a krónikus szívelégtelenség kezelése további optimalizációra szorul(hat).

A vizsgálatok adatait együttesen értékelő újabb és újabb metaanalízisek [50, 51, 52] a BNP, illetve az NT-

proBNP által irányított szívelégtelenség-kezelés szignifikáns összmortalitást és szívelégtelenség miatti hospitalizációt csökkentő hatását igazolták. Az összes hospitalizációt illetően az adatok kevésbé egybehangzóak. Egy 2014-ben publikált, individuális betegadatokat felhasználó metaanalízis [53] tovább erősítette a korábbi eredményeket, szintén az összmortalitás és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció szignifikáns csökkenését igazolta.

Javaslat a natriureticus peptidek (BNP/NT-proBNP) alkalmazására a krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek kezelésének irányításában

Mindezek az adatok elegendőnek tűnnek ahhoz, hogy ebben az optimális kezelés alkalmazása ellenére magas mortalitású és morbiditású betegcsoportban a halálozás és a kórházi felvételek csökkentéséhez felhasználjuk ezt a betegek számára jelentős kockázattal és megterheléssel nem járó, összességében költséghatékonyan tűnő módszert. Ebben az indikációban a BNP/NT-proBNP alkalmazása a jelenleg aktuális európai irányelvben még nem szerepel, az ACCF/AHA irányelv II/a osztályú ajánlást fogalmaz meg. Mindezek alapján hazánkban is javasolt lehet a natriureticus peptidek (BNP/NT-proBNP) alkalmazása a krónikus szívelégtelenség kezelésének irányítására krónikus szívelégtelenség miatt gondozásban részesülő betegek esetében.

A natriureticus peptidek alkalmazhatósága a krónikus szívelégtelenség kezelésének irányításában a közeljövőben várható terápiás változásokat követően

A közelmúltban új gyógyszercsoport jelent meg a krónikus szisztolés szívelégtelenség kezelésének horizontján. Az ARNI- (angiotenzinreceptor-blokkoló – neprilysin inhibitor) vegyületek első tagjával, az LCZ696-tal folytatott, 2014. szeptemberben publikált PARADIGM HF vizsgálat a gyógyszer szignifikáns cardiovascularis mortalitást, szívelégtelenség miatti hospitalizációt és összmortalitást csökkentő hatását igazolta krónikus szisztolés szívelégtelenségben az ACE-inhibitor enalaprilhoz képest [54]. E markáns kedvező hatás alapján számos szakértő úgy gondolja, hogy a krónikus szisztolés szívelégtelenség kezelésében első vonalbeli szernek számító ACE-inhibitorok (intolerancia esetén ARB) alkalmazását hamarosan felválthatják az ARNI-vegyületek. A 2015. január első napjaiban a Kanadai Kardiológus Társaság (CCS) által publikált, a szívelégtelenség kezelésére vonatkozó irányelvének megújítása már I. osztályú ajánlásként javasolja az LCZ696 alkalmazását az ACE-inhibitorok, illetve angiotenzinreceptor-blokkolók helyett – egyelőre természetesen feltételes ajánlásként, hiszen a

gyógyszer sem Kanadában, sem az Amerikai Egyesült Államokban, sem Európában nem befogadott készítmény jelenleg [21].

Miért változtathatja meg az ARNI-vegyületek bevezetése a natriureticus peptidek alkalmazhatóságát a krónikus szívelégtelenség kezelésének irányításában? Az ARNI-vegyületek farmakológiai szempontból kettős hatású vegyületek, angiotenzinreceptor-blokkoló sajátosságuk mellett neutrális endopeptidázgátló tulajdonsággal is rendelkeznek. Ez utóbbi sajátosságuk miatt gátolják a biológiailag aktív natriureticus peptid, azaz a BNP lebontását, ami azt jelenti, hogy az ARNI-vegyületek alkalmazása mellett a BNP-szint – az ARNI-vegyületek farmakológiai hatásából adódóan – emelkedni fog, függetlenül a beteg klinikai állapotának, illetve prognózisának változásától. Emiatt a BNP az ARNI-kezelés mellett elveszíti a prognózist meghatározó sajátosságát, s ennek megfelelően elveszíti alkalmazhatóságát a terápia irányításában krónikus szívelégtelenségben.

Tekintettel azonban arra, hogy az NT-proBNP lebontásában nincs szerepe az előbb említett neutrális endopeptidáznak, az NT-proBNP szintet az ARNI-vegyületek nem fogják befolyásolni. Így ez utóbbi biomarkernek az ARNI-kezelés mellett is megmarad a prognózis meghatározásban és a terápiairányításban eddig megismert szerepe [55].

Preanalitikai megfontolások

Az IFCC, valamint a National Academy of Biochemistry (NACB) részletes ajánlást tett közzé a tesztek használhatóságáról. Az NT-proBNP sokkal stabilabb, mint a BNP (az NT-proBNP legalább két napig stabil szobahőmérsékleten). Az NT-proBNP méréséhez vagy szérum, vagy heparinplazma lehet a minta. Az EDTA plazma 8–10%-os negatív torzítást ad a szérumhoz képest. A hosszú távú stabilitás a fagyasztott minták esetében legalább 4 hónap –20 °C-on és legalább 1 év –80 °C-on. Az NT-proBNP esetében üveg- és műanyag csövek egyaránt elfogadhatók a tároláshoz. A BNP-hez EDTA teljesvér- vagy plazmaminta fogadható el. Ezeket azonnal mérni kell. Az in vitro stabilitás a gyártótól is függ, de az értékek legalább 4 óráig stabilak szobahőmérsékleten. Ellentmondásos beszámolók születtek a fagyasztott minták hosszú távú stabilitására vonatkozóan, egyesek az EDTA-plazmaminták instabilitását figyelték meg magas BNP-koncentrációk esetén –80 °C-on. A biztonság érdekében proteázinhibitor-koktételt kell hozzáadni. A különböző gyártóktól származó értékek, sajnos, nem összehasonlíthatók egy adott betegnél.

Eltérő gyártó – eltérő assay

NT-proBNP esetében a különböző gyártók különböző antitesteket és kalibrátoranyagokat használnak. Az assay-harmonizáció messzemenően nem teljes, elsősorban a mátrixhatások miatt. Különösen nehéz az egyes gyártók

termékeinek összehasonlíthatósága a 125 pg/mL határértéknél. Ugyanakkor 300 pg/mL határértéknél valamennyi teszt jól használható az akut szívelégtelenség kizárására. Több gyártó átváltott vagy hamarosan át fog váltani monoklonális antitestekre.

A BNP esetében a különböző gyártóknál legalább négy különböző antitest van forgalomban, valamint különféle kalibrátorok, amelyek a rekombináns vagy szintetikus BNP 1–32-t használják. Így nem meglepő, hogy jelentős eltérések vannak a különböző termékek között. Még az azonos antitesteket használó, de különböző eszközökön futó módszerek is jelentősen eltérhetnek. Általában jó egybeesés van 100 pg/mL értékek körül, ami az eredetileg javasolt határérték. Ez magas negatív prediktív értékkel kizárja az akut szívelégtelenséget.

Több gyártó esetében lehetséges az NT-proBNP mérése mind POCT, mind pedig nagy laboratóriumi módszerekkel. A fenti analitikai megfontolások miatt a kétfajta vizsgálatot csak azonos gyártótól származó tesztekkel célszerű elvégezni. Szakmai szempontból ugyancsak támogatható, ha egy-egy kardiológiai centrum ellátási körzetében valamennyi intézmény azonos módszereket alkalmaz. Ez kiküszöböli a felesleges ismétléseket.

A natriureticus peptidek vizsgálatának egészség-gazdaságtani megfontolásai

Nemzetközi tanulmányukban Sanders-van Wijck és munkatársai [56] költség-hatékonysági elemzést végeztek szívelégtelenségben szenvedő betegeknél. A natriureticus peptid (NT-proBNP) meghatározásával irányított terápiát hasonlították össze a tünetekkel irányított kezeléssel. Az elemzés klinikai vizsgálatra alapozott költség-hatékonysági számítás, amely a TIME-CHF (Trial of Intensified versus Standard Medical Therapy in Elderly Patients with Congestive Heart Failure) vizsgálatra épült. Eredményeik azt mutatták, hogy az NT-proBNP mérésére alapozott kezelés 80%-os valószínűséggel domináns stratégiának bizonyult, vagyis eredményesebb, ugyanakkor olcsóbb volt a tünetek által irányított kezeléshez képest. Az egészségnyereség 0,07 életév, illetve 0,05 QALY (quality-adjusted life year – minőséggel korrigált életév) volt. A költség-hatékonyság a legkedvezőbb a 60–75 éves korcsoportba tartozó betegeknél, akiknek kettőnél kevesebb kísérő betegségük volt.

Siebert és munkatársai [57] elemzésükben az NT-proBNP költség-hatékonyságát vizsgálták döntési modell alkalmazásával pangásos szívelégtelenségben szenvedő dyspnoés betegeknél, szemben a standard kezeléssel. A 60 napos utánkövetési periódus során elemezték a súlyos nemkívánatos események, az echokardiográfia és a hospitalizáció költségeit. Eredményeik azt mutatták, hogy a natriureticus peptidek alkalmazása 1,6%-kal csökkentette a nemkívánatos események gyakoriságát és 9,4%-kal (474 USD) a költségeket. Az NT-proBNP optimális alkalmazása 58%-kal csökkentette az echokardiográfiai vizsgálati szám előfordulását, 13%-kal a hospita-

lizációt és 12%-kal a kórházi ápolási időt. Összességében az NT-proBNP használata költségmegtakarítást eredményezett az egészségügyi rendszer számára.

További nemzetközi gazdasági vizsgálatok [58] eredményei azt mutatják, hogy az NT-proBNP szűrési célú alkalmazása csökkent bal kamrai ejekciós frakció esetén 60 év feletti férfiak esetében költség-hatékonyan bizonyult.

Hazánkban a natriureticus peptidek klinikai alkalmazását számos tényező nehezíti. Nagyon eltérő a vonatkozó laboratóriumi vizsgálatok igénybevétele: egyes kórházakban rutinszerűen alkalmazzák, míg más egészségügyi intézményekben ritkán végzik. Ezen eltérések mérséklésére célszerű a vonatkozó orvosszakmai irányelvek alkalmazásában az intézményi protokollokat egységesíteni, közelíteni egymáshoz. Magyarországi viszonylatban Horváth és munkatársai elemzésükben megállapították, hogy „Az egyre növekvő népegészségügyi jelentőségű szívelégtelenség teljes népességben a prevalenciára és incidenciára vonatkozó elemzése azt mutatja, hogy az ellátás gyakorlata számos vonatkozásában elmarad a szakmai protokollok által megkövetelt szinttől” [59]. Hazai viszonylatban a natriureticus peptidek alkalmazására érdemi egészség-gazdaságtani elemzésekkel nem rendelkezünk. Ezek elvégzése jelentősen hozzájárulhat a klinikai alkalmazás megfelelő pozicionálásához. Annak ellenére, hogy jelentős hazai szakmai közlemények [59, 60, 61] foglalkoztak például a hazai népesség referenciaértékeivel, további hazai vizsgálatok szükségesek a szívelégtelenség vonatkozásában: betegségteher meghatározása, a diagnosztikus és terápiás gyakorlat feltérképezése, a betegutak részletes elemzése és a költség-hatékonyág meghatározása.

Következtetések

- A BNP és az NT-proBNP a szívelégtelenség kvantitatív biomarkerének tekinthető, szérumszintjük a szívelégtelenség mértékével korrelál.
- Ezen peptidek vérszintjét számos klinikai tényező, például az életkor, a testsúly és a vesefunkció is jelentősen befolyásolhatja.
- A natriureticus peptidek szintjét önmagában nem, csak a klinikai képpel és egyéb diagnosztikus eljárásokkal együtt lehet értékelni.
- Azon betegeknél a legértelmesebb a BNP/NT-proBNP meghatározást elvégezni, akiknél a szívelégtelenség fennállásának valószínűsége a klinikai megítélés alapján közepes fokú. Itt nyújtja a legnagyobb segítséget a diagnosztikában.
- Diagnosztikában a BNP és NT-proBNP egyaránt használható, de normálértékeik különböznek.
- Magas negatív prediktív értéküknek és szenzitivitásuknak köszönhetően megbízhatóan alkalmazhatók szívelégtelenség kizárására. A vérben mért értékük prediktív a szívelégtelenség miatt bekövetkezett mortalitásra és a hirtelen szívhalál bekövetkeztére.

- A metaregressziós analízis szerint a BNP/NT-proBNP szintek változása szignifikáns összefüggést mutatott a progresszív szívelégtelenség miatti hospitalizációval.
- A natriureticuspeptid-szintek változásának tercilisei lineárisan korrelálnak a szívelégtelenség miatti hospitalizáció rizikójával.
- Újabb és újabb terápiás módszerek megjelenése (például ARNI) várható, amelyek a szívelégtelenség súlyosságától függetlenül befolyásolhatják a biológiai aktív natriureticus peptid, a BNP szintjét, de nem befolyásolják az inaktív fragmentum, az NT-proBNP plazmakoncentrációját. Ez a tény a későbbiekben növelheti az NT-proBNP jelentőségét a krónikus szívelégtelenség natriureticuspeptid-szintek által irányított kezelésében.
- A diagnosztikus értékelés során legnagyobb körülményt igénylő „szürke zóna” – különösen az NT-proBNP esetében – életkortól függő.
- A különböző diagnosztikumgyártóktól származó értékek, sajnos, egyelőre nem összehasonlíthatók egy adott betegnél, és ezt a tényt az értékelés során figyelembe kell venni.
- Nemzetközi gazdasági vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy az NT-proBNP szűrési célú alkalmazása csökkent bal kamrai ejekciós frakció esetén 60 év feletti férfiak esetében költség-hatékony.
- Hazai viszonylatban a natriureticus peptidek alkalmazására érdemi egészség-gazdaságtani elemzésekkel nem rendelkezünk. Ezek elvégzése jelentősen hozzájárulhat a klinikai alkalmazás megfelelő pozicionálásához.
- A szívelégtelenség ellátásának hazai gyakorlata – különösen a natriureticus peptidek mérésének vonatkozásában – elmarad a nemzetközi szakmai protokollok által megkövetelt szinttől.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A szerzők mindannyian részt vettek a kézirat megszövegezésében, az irodalomkérésben, az irodalom kritikus értékelésében. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek a cikk megírásával, illetve annak tartalmával kapcsolatos érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Ziskoven, D., Forssmann, W. G., Holthausen, U., et al.: Calcium-calmodulin antagonists influence release of Cardiotocin/ANP from atrial cardiocytes. In: Kaufmann, W., Wambach, G. (eds.): Endocrinology of the heart. Springer-Verlag, Berlin, 1989.
- [2] Bhalla, V., Willis, S., Maisel, A. S.: B-type natriuretic peptide: the level and the drug – partners in the diagnosis of congestive heart failure. *Congest. Heart Fail.*, 2004, 10(Suppl. 1), 3–27.
- [3] Hystad, M. E., Geiran, O. R., Attramadal, H., et al.: Regional cardiac expression and concentration of natriuretic peptides in

- patients with severe chronic heart failure. *Acta Physiol. Scand.*, 2001, 171(4), 395–403.
- [4] Mukoyama, M., Nakao, K., Saito, Y., et al.: Human brain natriuretic peptide, a novel cardiac hormone. *Lancet*, 1990, 335(8692), 801–802.
 - [5] Potter, L. R., Abbey-Hosch, S., Dickey, D. M.: Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr. Rev.*, 2006, 27(1), 47–72.
 - [6] Daniels, L. B., Allison, M. A., Clopton, P., et al.: Use of natriuretic peptides in pre-participation screening of college athletes. *Int. J. Cardiol.*, 2008, 124(3), 411–414.
 - [7] Redfield, M. M., Rodeheffer, R. J., Jacobsen, S. J., et al.: Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 40(5), 976–982.
 - [8] Wang, T. J., Larson, M. G., Levy, D., et al.: Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am. J. Cardiol.*, 2002, 90(3), 254–258.
 - [9] Baggish, A. L., van Kimmenade, R. R., Januzzi, J. L. Jr.: The differential diagnosis of an elevated amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide level. *Am. J. Cardiol.*, 2008, 101(3 Suppl.), S43–S48.
 - [10] Don-Wauchope, A. C., McKelvie, R. S.: Evidence based application of BNP/NT-proBNP testing in heart failure. *Clin. Biochem.*, 2015, 48(4–5), 236–246.
 - [11] McMurray, J. J., Adamopoulos, S., Anker, S. D., et al.: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.*, 2012, 33(14), 1787–1847.
 - [12] Mant, J., Doust, J., Roalfe, A., et al.: Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol. Assess.*, 2009, 13(32), 1–232.
 - [13] Maisel, A. S., Krishnaswamy, P., Nowak, R. M., et al.: Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347(3), 161–167.
 - [14] McCullough, P. A., Nowak, R. M., McCord, J., et al.: B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure. Analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation*, 2002, 106(4), 416–422.
 - [15] McCullough, P. A., Duc, P., Omland, T., et al.: B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am. J. Kidney Dis.*, 2003, 41(3), 571–579.
 - [16] Wang, T. J., Larson, M. G., Levy, D., et al.: Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*, 2004, 109(5), 594–600.
 - [17] Januzzi, J. L. Jr., Camargo, C. A., Anwaruddin, S., et al.: The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Am. J. Cardiol.*, 2005, 95(8), 948–954.
 - [18] Januzzi, J. L. Jr., Chen-Tournoux, A. A., Moe, G.: Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing for the diagnosis or exclusion of heart failure in patients with acute symptoms. *Am. J. Cardiol.*, 2008, 101(3 Suppl.), S29–S38.
 - [19] Thygesen, K., Mair, J., Mueller, C., et al.: Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur. Heart J.*, 2012, 33(16), 2001–2006.
 - [20] Januzzi, J. L., van Kimmenade, R., Lainchbury, J., et al.: NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients. The International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur. Heart J.*, 2006, 27(3), 330–337.
 - [21] Moe, G. W., Ezekowitz, J. A., O'Meara, E., et al.: The 2014 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Focus Update: Anemia, Biomarkers, and Recent Therapeutic Trial Implications. *Can. J. Cardiol.*, 2015, 31(1), 3–16.
 - [22] Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., et al.: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2013, 62(16), e147–e239.
 - [23] Van Kimmenade, R. R., Pinto, Y. M., Bayes-Genis, A., et al.: Usefulness of intermediate amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations for diagnosis and prognosis of acute heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 2006, 98(3), 386–390.
 - [24] Fonarow, G. C., Peacock, W. F., Horwich, T. B., et al.: Usefulness of B-type natriuretic peptide and cardiac troponin levels to predict in-hospital mortality from ADHERE. *Am. J. Cardiol.*, 2008, 101(2), 231–237.
 - [25] Maisel, A., Hollander, J. E., Guss, D., et al.: Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT): a multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 44(6), 1328–1333.
 - [26] Eurlings, L. W., Sanders-van Wijk, S., van Kimmenade, R., et al.: Multimarker strategy for short-term risk assessment in patients with dyspnea in the emergency department: The MARKED (Multi mARKer Emergency Dyspnea)-risk score. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012, 60(17), 1668–1677.
 - [27] Zairis, M. N., Tsiaousis, G. Z., Georgilas, A. T., et al.: Multimarker strategy for the prediction of 31 days cardiac death in patients with acutely decompensated chronic heart failure. *Int. J. Cardiol.*, 2010, 141(3), 284–290.
 - [28] Januzzi, J. L. Jr., Sakhuja, R., O'Donoghue, M., et al.: Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing for prediction of 1-year mortality in patients with dyspnea treated in the emergency department. *Arch. Intern. Med.*, 2006, 166(3), 315–320.
 - [29] Maeda, K., Tsutamoto, T., Wada, A., et al.: High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 36(5), 1587–1593.
 - [30] Anand, I. S., Fisher, L. D., Chiang, Y. T., et al.: Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*, 2003, 107(9), 1278–1283.
 - [31] Cleland, J. G., McMurray, J. J., Kjekshus, J., et al.: Plasma concentration of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in chronic heart failure: prediction of cardiovascular events and interaction with the effects of rosuvastatin: a report from CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009, 54(20), 1850–1859.
 - [32] Berger, R., Huelsman, M., Strecker, K., et al.: B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 2002, 105(20), 2392–2397.
 - [33] Bettencourt, P., Azevedo, A., Pimenta, J., et al.: N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation*, 2004, 110(15), 2168–2174.
 - [34] Logeart, D., Thabut, G., Jourdain, P., et al.: PredischARGE B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 43(4), 635–641.
 - [35] Di Somma, S., Magrini, L., Pittoni, V., et al.: In-hospital percentage BNP reduction is highly predictive for adverse events in patients admitted for acute heart failure: the Italian RED study. *Crit. Care*, 2010, 14(3), R116.

- [36] Salah, K., Kok, W. E., Eurlings, L. W., et al.: A novel discharge risk model for patients hospitalised for acute decompensated heart failure incorporating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: a European coLLaboration on Acute decompensated Heart Failure: ELAN-HF Score. *Heart*, 2014, 100(2), 115–125.
- [37] Savarese, G., Musella, F., D'Amore, C., et al.: Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail.*, 2014, 2(2), 148–158.
- [38] Januzzi, J. L. Jr.: The role of natriuretic peptide testing in guiding chronic heart failure management: review of available data and recommendations for use. *Arch. Cardiovasc. Dis.*, 2012, 105(1), 40–50.
- [39] Shah, M. R., Califf, R. M., Nohria, A., et al.: The STARBRITE Trial: a randomized, pilot study of B-type natriuretic peptide guided therapy in patients with advanced heart failure. *J. Card. Fail.*, 2011, 17(8), 613–621.
- [40] Pfisterer, M., Buser, P., Rickli, H., et al.: BNP-guided vs. symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs. Standard Medical Therapy in Elderly Patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF) Randomized Trial. *JAMA*, 2009, 301(4), 383–392.
- [41] Lainchbury, J. G., Troughton, R. W., Strangman, K. M., et al.: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009, 55(1), 53–60.
- [42] Eurlings, L. W., von Pol, W. E., Kok, W. E., et al.: Management of chronic heart failure guided by individual N-terminal pro-B-type natriuretic peptide targets: results of the PRIMA (Can PRO-brain-natriuretic peptide guided therapy of chronic heart failure IMprove heart fAilure morbidity and mortality?) study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2010, 56(25), 2090–2100.
- [43] Persson, H., Erntell, H., Eriksson, B., et al.: Improved pharmacological therapy of chronic heart failure in primary care: a randomized Study of NT-proBNP Guided Management of Heart Failure – SIGNAL-HF (Swedish Intervention study – Guidelines and NT-proBNP AnaLysis in Heart Failure). *Eur. J. Heart Fail.*, 2010, 12(12), 1300–1308.
- [44] Karlström, P., Alehagen, U., Boman, K., et al.: Corrigendum to 'Brain natriuretic peptide-guided treatment does not improve morbidity and mortality in extensively treated patients with chronic heart failure: responders to treatment have a significantly better outcome' [*Eur J Heart Fail* 2011; 13(10), 1096–1103]. *Eur. J. Heart Fail.*, 2012, 14(5), 563.
- [45] Troughton, R. W., Frampton, C. M., Yandle, T. G., et al.: Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet*, 2000, 355(9210), 1126–1130.
- [46] Jourdain, P., Jondeau, G., Funck, F., et al.: Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, 49(16), 1733–1739.
- [47] Berger, R., Moertl, D., Peter, S., et al.: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure. A 3-arm, prospective, randomized pilot study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2010, 55(7), 645–653.
- [48] Januzzi, J. L. Jr., Rehman, S. U., Mohammed, A. A., et al.: Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011, 58(18), 1881–1889.
- [49] Masson, S., Latini, R., Anand, I. S., et al.: Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin. Chem.*, 2006, 52(8), 1528–1538.
- [50] Felker, G. M., Hasselblad, V., Hernandez, A. F., et al.: Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. Heart J.*, 2009, 158(3), 422–430.
- [51] Porapakkham, P., Porapakkham, P., Zimmet, H., et al.: B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis. *Arch. Intern. Med.*, 2010, 170(6), 507–514.
- [52] Savarese, G., Trimarco, B., Dellegrottaglie, S., et al.: Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2686 patients in 12 randomized trials. *PLoS ONE*, 2013, 8, e58287.
- [53] Troughton, R. W., Frampton, C. M., Brunner-LaRocca, H. P., et al.: Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *Eur. Heart J.*, 2014, 35(23), 1559–1567.
- [54] McMurray, J. J., Packer, M., Desai, A. S., et al.: Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 371(11), 993–1004.
- [55] Boerrigter, G., Costello-Boerrigter, L. C., Harty, G. J., et al.: Deserine-proline brain natriuretic peptide 3-32 in cardiorenal regulation. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2007, 292(2), R897–R901.
- [56] Sanders-van Wijk, S., van Asselt, A. D., Rickli, H., et al.: Cost-effectiveness of N-terminal pro-B-type natriuretic-guided therapy in elderly heart failure patients: results from TIME-CHF (Trial of Intensified versus Standard Medical Therapy in Elderly Patients with Congestive Heart Failure). *JACC Heart Fail.*, 2013, 1(1), 64–71.
- [57] Siebert, U., Januzzi, J. L. Jr., Beinfeld, M. T., et al.: Cost-effectiveness of using N-terminal pro-brain natriuretic peptide to guide the diagnostic assessment and management of dyspneic patients in the emergency department. *Am. J. Cardiol.*, 2006, 98(6), 800–805.
- [58] Heidenreich, P. A., Gubens, M. A., Fonarow, G. C., et al.: Cost-effectiveness of screening with B-type natriuretic peptide to identify patients with reduced left ventricular ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 43(6), 1019–1026.
- [59] Horváth, L., Tomcsányi, J., Tóth, E.: Epidemiology and therapeutic practice of heart failure: national experience assessed with the use of financial databases. [A szívelégtelenség epidemiológiája és terápiás gyakorlata: hazai tapasztalatok a finanszírozási adatbázisok feldolgozásával.] *IME*, 2012, 11(5), 46–50. [Hungarian]
- [60] Tomcsányi, J., Nagy, E., Somló, M., et al.: Left ventricular dysfunction and brain natriuretic peptide. [Bal kamra dysfunctio és az agyi natriuretikus peptid.] *Cardiol. Hung.*, 2002, 32(4), 199–202. [Hungarian]
- [61] Szabó, G., Rígó, J. Jr., Nagy, B.: Physiology and clinical importance of the natriuretic peptide system. [Natriuretikus peptidcsalád élettani jellemzői és klinikai szerepe.] *Orv. Hetil.*, 2011, 152(26), 1025–1034. [Hungarian]

(Kovács L. Gábor dr.,
Pécs, Ifjúság útja 20., 7624
e-mail: kovacs.l.gabor@pte.hu)